

Corr. to US 2003/0175331 A1

To US 2010/0047325 A1

To US 2010/0055160 A1

P.6

F

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-338462

(P2002-338462A)

(43) 公開日 平成14年11月27日 (2002. 11. 27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ* (参考)
A 6 1 K 31/196		A 6 1 K 31/196	4 C 0 7 6
9/70	4 0 1	9/70	4 C 2 0 6
47/12		47/12	
47/14		47/14	
47/22		47/22	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-154008(P2001-154008)

(22) 出願日 平成13年5月23日 (2001. 5. 23)

(71) 出願人 591189052

株式会社トクホン

東京都中央区日本橋本町4-1-2

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 佐々木 康彦

埼玉県草加市草加1-2-20

(72) 発明者 松村 行博

埼玉県北埼玉郡大利根町佐波131-4

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛抗炎症局所作用型の貼付剤

(57) 【要約】

【解決手段】 粘着膏体基剤中に、ジクロフェナクナトリウム、ピロリドン又はその誘導体、多価アルコール脂肪酸エステル及び有機酸を含有する油性の鎮痛抗炎症局所作用型の貼付剤。

【効果】 (1) ジクロフェナクナトリウムが効率よく、かつ持続的に膏体から放出され、経皮吸収されるので、優れた薬効薬理効果が持続的に得られる。

(2) 貼付剤はそれ自体粘着が強く、安全性も高い。

(3) ジクロフェナクナトリウムは膏体中に安定して存在する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粘着膏体基剤中に、ジクロフェナクナトリウム、ピロリドン又はその誘導体、多価アルコール脂肪酸エステル及び有機酸を含有する油性の鎮痛抗炎症局所作用型の貼付剤。

【請求項2】 ピロリドン又はその誘導体が2-ピロリドン又はN-メチル-2-ピロリドンであり、有機酸がクエン酸、酒石酸又はコハク酸である請求項1記載の貼付剤。

【請求項3】 粘着膏体基剤が、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体及び粘着付与剤を含有するものである請求項1又は2記載の貼付剤。

【請求項4】 膏体層中に、ジクロフェナクナトリウムを0.1～5.0重量%、ピロリドン又はその誘導体を0.5～8.0重量%、多価アルコール脂肪酸エステルを0.2～10.0重量%、有機酸を0.05～4.0重量%含有するものである請求項1～3のいずれか1項記載の貼付剤。

【請求項5】 粘着膏体基剤が、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体を膏体層中10～50重量%、粘着付与剤を膏体層中5～50重量%含有するものである請求項1～4のいずれか1項記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は有効成分であるジクロフェナクナトリウムの放出性及び経皮吸収性が高く、局所で長時間安定した鎮痛抗炎症効果の得られる貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ジクロフェナクナトリウムは優れた解熱、鎮痛、抗炎症作用を有し、これを含有する製剤は全身作用を目的とする経口剤と局所作用を目的とする外用剤に大別される。経口投与時に胃腸障害等の全身性の重篤な副作用が発現し、これらの副作用を軽減化するため経皮吸収局所作用型貼付剤の開発が検討されている。ジクロフェナクナトリウム等の非ステロイド鎮痛抗炎症貼付剤の最も重要なことは貼付部直下の疾患部に薬効成分を効率よく持続的に経皮吸収させ、貼付部直下の疾患部に到達させることである。

【0003】ジクロフェナクナトリウムは水や油性成分に極めて溶解性が悪いため外用剤中に溶解状態で安定化させ貼付部より経皮吸収を促進させるための様々な工夫や検討がなされている。例えば、特開昭61-280426号公報には、ジクロフェナクナトリウムの溶解性の向上と経皮吸収性の向上のため添加剤として有機酸（クエン酸）を配合することが記載されている。また、特開平4-193826号公報には、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収促進剤としてメントール、ハッカ油等の精油成分を配合することが記載されている。そして、特開平5-178763号公報には、難溶性薬物溶解剤と

して多価アルコール中鎖脂肪酸エステルを配合することが記載されている。さらに、特開平11-222443号公報には、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収促進剤として1-メントールとピロリドン類（ピロリドン又はその誘導体の少なくとも1種）を配合することが記載されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらのジクロフェナクナトリウム含有外用剤の経皮吸収性は十分満足できるものではなく、さらに優れた外用剤が望まれていた。従って本発明の目的はジクロフェナクナトリウムの良好な放出性及び経皮吸収性の両者を具備した貼付剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、上述の課題を解決すべく種々検討した結果、粘着膏体基剤中に、ジクロフェナクナトリウムにピロリドン又はその誘導体、多価アルコール脂肪酸エステル及び有機酸を組み合わせて配合し、かつ油性の貼付剤とすれば、基剤中にジクロフェナクナトリウムが安定に溶解され、膏体からの放出性及び経皮吸収性に優れ、かつ長時間安定した鎮痛抗炎症効果を有する貼付剤が得られることを見出した。

【0006】すなわち、本発明は、粘着膏体基剤中に、ジクロフェナクナトリウム、ピロリドン又はその誘導体、多価アルコール脂肪酸エステル及び有機酸を含有する油性の鎮痛抗炎症局所作用型の貼付剤を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の貼付剤においては、粘着膏体基剤中に、ジクロフェナクナトリウム、ピロリドン又はその誘導体、多価アルコール脂肪酸エステル及び有機酸を含有する。ここで、ジクロフェナクナトリウムは、本発明貼付剤の有効成分であり、膏体層中に0.1～5.0重量%、特に0.5～4.0重量%含有させるのが好ましい。またジクロフェナクナトリウムは膏体層中に皮膚接触面積あたり5～2000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、特に50～400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 含有させるのが好ましい。ここで、膏体層とは、支持体以外の層、すなわち粘着性膏体基剤に前記成分及びその他の成分を含有する層である。

【0008】ピロリドン又はその誘導体としては、2-ピロリドン及びN-アルキル-2-ピロリドンが挙げられ、特に2-ピロリドン及びN-メチル-2-ピロリドンが好ましい。これらのピロリドン又はその誘導体は、ジクロフェナクナトリウムの溶解剤として作用するものであり、膏体層中に0.5～8.0重量%、特に1.0～5.0重量%含有させるのが好ましい。

【0009】多価アルコール脂肪酸エステルとしては、2～4価アルコールの脂肪酸エステル、例えばグリセリン脂肪酸エステル、エチレングリコール脂肪酸エス

ル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル等が挙げられる。より具体的にはグリセリンモノC₆-C₁₈脂肪酸エステル、エチレングリコールモノC₆-C₁₈脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノC₆-C₁₈脂肪酸エステル、ソルビタンモノC₆-C₁₈脂肪酸エステル、プロピレングリコールジC₆-C₁₈脂肪酸エステル、ペンタエリスリトールテトラC₆-C₁₈脂肪酸エステル等が挙げられる。このうち、グリセリン脂肪酸エステル（例えばトリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル）、エチレングリコール脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル（例えばテトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール）、プロピレングリコール脂肪酸エステル（例えばモノカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール）がより好ましい。このうち、さらにプロピレングリコール脂肪酸エステルが好ましい。また市販品としてはセフソール（日光ケミカルズ社）が挙げられる。当該多価アルコール脂肪酸エステルは、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収促進剤として作用するものであり、これらは2種以上を併用してもよく、膏体層中に0.2~10.0重量%、特に0.5~5.0重量%含有させるのが好ましい。

【0010】有機酸としては、炭素数3~6のジ又はトリカルボン酸が挙げられ、具体的にはクエン酸、酒石酸、コハク酸が好ましい。当該有機酸は、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収促進剤として作用するものであり、これらは2種以上を併用してもよく、膏体層中に0.05~4.0重量%、特に0.1~2.0重量%含有させるのが好ましい。

【0011】前記のように多価アルコール脂肪酸エステルと有機酸は、いずれもジクロフェナクナトリウムの経皮吸収促進剤として作用するものであり、多価アルコール脂肪酸エステルと有機酸の重量比は1:20~200:1、特に1:4~50:1とするのが好ましい。また、これら多価アルコール脂肪酸エステルと有機酸の合計含有量は、膏体層中、0.25~14重量%、特に0.6~7重量%が好ましい。

【0012】これらの成分を含有させる粘着膏体基剤は、基本的に膏体基剤と粘着付与剤とを組み合わせ構成される。膏体基剤としては、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体（SIS）が好ましい。当該SISは例えばカリフレックスTR-1107又はTR-1117なる商品名（シェル化学製）で市場から入手可能である。膏体基剤の膏体層中の含有量は、10~50重量%、特に10~40重量%が好ましい。

【0013】粘着付与剤としては、ロジンエステル樹脂、ポリテルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油樹脂等が挙げられるが、なかでもロジンエステル樹脂、特に低沸点留分を除去し、さらに水添したロジンエステ

ル樹脂（例えば、エステルガムHG、荒川化学製）が好ましい。なお、ポリテルペン樹脂としては、安原油脂製のYS-レジン、テルペンフェノール樹脂としては安原樹脂製のYSポリスターがあり、石油樹脂としては日本ゼオン製のクイントン、荒川化学製のアルコン、エクソン製のエスコレッツなどを用いることができる。粘着付与剤の膏体層中の含有量は、5~50重量%、特に5~30重量%が好ましい。

【0014】本発明の貼付剤には、さらに1-メントール、ハッカ油等の精油成分、また流動パラフィンなどの軟化剤、老化防止剤、充填剤（無機化合物）その他を任意に配合できる。さらに、本発明の貼付剤には、ジクロフェナクナトリウム以外の薬効成分、例えばケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、カプサイシン、ノニル酸バニルアミド、酢酸トコフェロール、オオバクエキス、セイヨウトチノミエキスを配合してもよい。ここで、軟化剤は膏体層中に30~70重量%、特に40~60重量%含有させるのが好ましい、また、精油成分は、膏体層中に0.2~5.0重量%、特に0.5~3.0重量%含有させるのが好ましい。

【0015】本発明貼付剤における膏体層は、前記のように油性であり、実質的に水を含まないものであり、従来のパップ剤とは基本的に異なるものである。

【0016】本発明の貼付剤は、前記の膏体層を柔軟な支持体上に展着することにより製造することができる。ここで支持体としては膏体層が裏面に浸透しない柔軟なシート状物であれば、種類を問わず使用できる。本発明で使用可能なシート状物を具体的に例示すれば、織布、不織布などのほか、ポリオレフィンフィルム、ポリビニルアルコールフィルム、塩化ビニルフィルム、ウレタンアロイ並びにウレタン・塩化ビニル共重合体フィルム、エチレン・ビニルアセテートフィルム等のプラスチックフィルム、アクリル又はポリスチレンポリブタジエンとポリイソブレンとのブレンドからなる発泡体フィルム、上記フィルムに金属を蒸着したフィルム、さらには、これら各フィルムの2種以上を積層したシートなどを挙げることができる。支持体の厚さは通常約1000μm以下、好ましくは30~700μmの範囲とすることが適当である。

【0017】かくして得られる本発明の貼付剤は、鎮痛抗炎症を必要とする部位、例えば各関節、筋肉、頸部等の炎症部位の皮膚上に貼付することにより使用される。

【0018】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

【0019】実施例1~4

表1に示す膏体基剤と軟化剤を加熱式混練機を用いて練合し、これに粘着付与剤を加えて、さらに練合した。次

いでピロリドン、多価アルコール脂肪酸エステルとクエン酸の混合液にジクロフェナクナトリウムを溶解させ、上記の練合物に加えて均一になるまで練合したものを支持体上に塗布展延して膏体層を形成させた。しかる後、

膏体層を膏面被覆物（ライナー）で被覆し、所望のサイズに切断して貼付剤を得た。

【0020】

【表1】

(重量%)

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
膏体基剤				
SIS	28.5	28.5	38.0	30.0
ポリイソブチレン	2.0	—	—	4.0
粘着付与剤				
エステルガムHG ^{#1}	12.0	12.0	20.0	25.0
軟化剤				
流動パラフィン	50.1	50.1	33.8	32.7
溶解剤				
2-ピロリドン	4.0	4.0	2.0	1.0
吸収促進剤				
セフソール ^{#2}	2.0	2.0	4.0	3.0
クエン酸	0.4	0.4	0.2	0.3
粘着力調整剤				
1-メントール	—	2.0	1.0	3.0
薬効成分				
ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0

#1：水添ロジンエステル樹脂（荒川化学製）

#2：グリセリン脂肪酸エステル（日光ケミカルズ製）

【0021】試験例1（溶出試験）

日本薬局方溶出試験器を用いてPaddle Over Disk法に準じてジクロフェナクナトリウムの貼付剤からの経時的溶出量を測定した。被験貼付剤を5cm×5cmに切断しテフロン（登録商標）メッシュに貼り付けた後、時計皿に挟み込み固定した。これを液温32℃のpH7.2のリン酸緩衝液900mLに入れ薬面より25mm上でパドルを回転させ、0.5、1、2、3、4、6、8時間経過後、パ

ドルと液面の中間より1mLを採取し、この液を高速液体クロマトによりジクロフェナクナトリウムの定量を行った。

【0022】被験貼付剤として、上記実施例1～4の本発明貼付剤及び下記表2に示す処方で実施例1～4と同様にして調製した比較貼付剤を用いた。

【0023】

【表2】

(重量%)

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
SIS	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5	28.5
ポリイソブチレン	2.0	2.0	2.0	2.0	—	—
エステルガムHG	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
流動パラフィン	54.0	50.0	54.5	56.1	58.5	52.5
ピロリドン	—	4.0	—	—	—	4.0
セフソール	—	—	2.0	—	—	2.0
クエン酸	—	—	—	0.4	—	—
1-メントール	2.5	2.5	—	—	—	—
ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

比較例1：特開平4-198326号記載の貼付剤

比較例2：特開平11-222443号記載の貼付剤

比較例3：特開平5-178763号記載の貼付剤

比較例4：特開昭61-280426号記載の貼付剤

【0024】得られたジクロフェナクナトリウム量を、

貼付剤より溶出した割合(%)に換算した。結果を図1

に示す。図中のMeanは平均値を、SDは標準偏差を、nは被験数をそれぞれ示す。

【0025】その結果、本発明の貼付剤は、比較例1～6のいずれの貼付剤よりも4倍以上の高い溶出率を示すことが判明した。

【0026】試験例2（皮膚透過性試験）

ヘアレスラット（体重170g）をペントバルビタール麻酔下、腹部の毛を除毛して腹部皮膚を摘出した。この摘出皮膚を縦型セル（有効透過面積：2.83cm²、セル容量：16mL）に装着し、この皮膚上に直径1.9cmの貼付剤を貼付した。次いで、セルを37℃に加温しつつ、セル内のレシーバー液を電磁攪拌機で攪拌し、一定時間毎にレシーバー液0.5mLを採取し、液中のジクロフェナクナトリウム濃度を測定した。実施例1、2及び比較例1～6の各貼付剤からラット腹部皮膚摘出部を透過したジクロフェナクナトリウムの累積透過量を図2に示す。図2より、本発明の貼付剤の累積透過量は比較例1～6のいずれの貼付剤よりも約3倍以上の高い累積透過量を示すことが判明した。

【0027】試験例1及び2から、本発明の貼付剤は、従来の技術では十分な性能が期待できなかったジクロフェナクナトリウムの放出性及び経皮吸収性を著明に促進させることが可能となり、全身性副作用の軽減化等に寄与する臨床上有用な貼付剤である。

【0028】

【発明の効果】本発明の貼付剤は、次の効果を有する。

（1）ジクロフェナクナトリウムが効率よく、かつ持続的に膏体から放出され、経皮吸収されるので、優れた薬効薬理効果が持続的に得られる。

（2）貼付剤はそれ自体粘着が強く、安全性も高い。

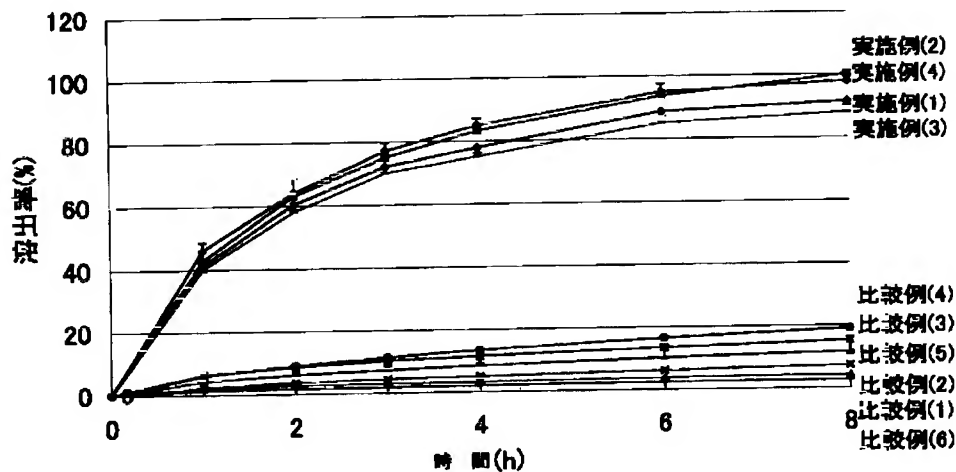
（3）ジクロフェナクナトリウムは膏体中に安定して存在する。

【図面の簡単な説明】

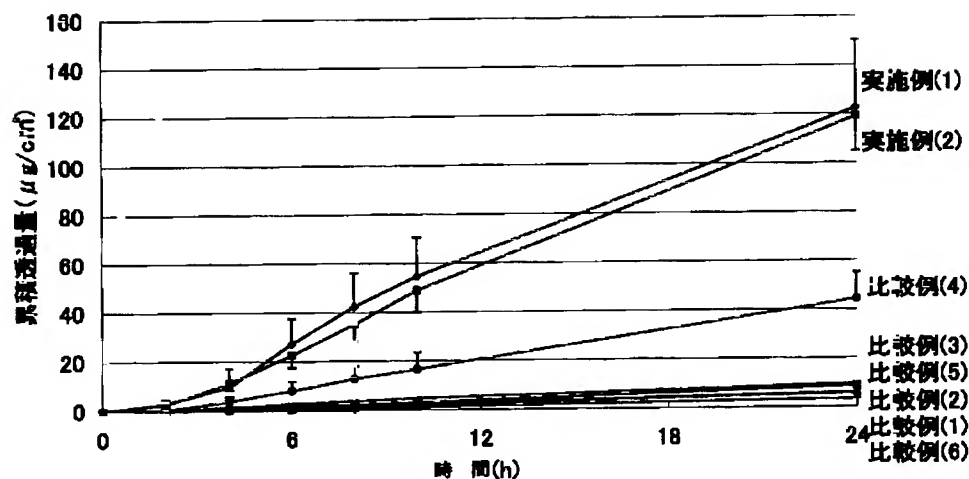
【図1】各貼付剤からのジクロフェナクナトリウム溶出性を示す図である。

【図2】各貼付剤のジクロフェナクナトリウム皮膚透過性を示す図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 29/00

識別記号

F I

A 6 1 P 29/00

(参考)

(72)発明者 山崎 勝

埼玉県北葛飾郡庄和町新宿新田327-310

(72)発明者 荒井 博

群馬県邑楽郡板倉町大字下五箇1893

(72)発明者 川緒 昌吾

埼玉県北葛飾郡鷺宮町栄1-16-22

(72)発明者 斉藤 昌昭

埼玉県北埼玉郡騎西町根古屋638-4

(72)発明者 奥山 泰久

千葉県印旛郡富里町日吉台4-3-1-B
-309

(72)発明者 鈴木 真

千葉県佐倉市井野1399-26

Fターム(参考) 4C076 AA72 AA74 BB31 CC05 DD34A

DD37A DD42E DD42N DD43E

DD43N DD46E DD46N DD60E

DD60N EE03A EE04A EE49A

EE58A FF34

4C206 AA01 AA02 FA31 KA01 MA03

MA05 NA02 NA11 NA12 ZB11